

# IMIDAZOLE DERIVATIVE

**Patent number:** JP62030768  
**Publication date:** 1987-02-09  
**Inventor:** INAYAMA SEIICHI; others: 04  
**Applicant:** TAISHO PHARMACEUT CO LTD  
**Classification:**  
**- international:** C07D233/84  
**- european:**  
**Application number:** JP19850170087 19850801  
**Priority number(s):**

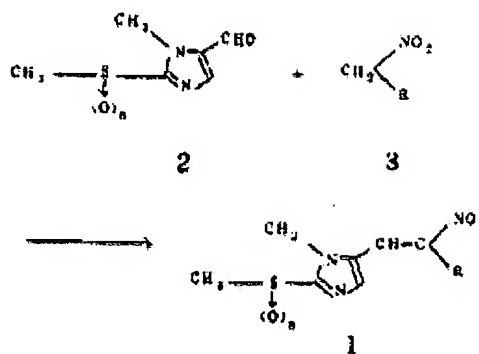
## Abstract of JP62030768

**NEW MATERIAL:** The compound of formula I (R is H, halogen or 1-3C alkyl; n is 0, 1 or 2).

**EXAMPLE:** (1-Methyl-2-methylthio-5-imidazolyl)methylidenenitromethane.

**USE:** A radiosensitizer effective in improving the radiotherapeutic effect on cancer and having higher activity than misonidazole which is a known agent having similar activity.

**PREPARATION:** The compound of formula I can be produced by the Knoevenagel reaction of the novel substance of formula II with the compound of formula III. The novel substance of formula II can be produced by reducing 5-methoxycarbonyl-1-methyl-2-methylthioimidazole with a metal hydride such as aluminum lithium hydride and oxidizing the resultant 5-hydroxymethyl-1-methyl-2-methylthioimidazole with manganese dioxide, etc.



Data supplied from the esp@cenet database - Patent Abstracts of Japan

## ⑫ 公開特許公報(A)

昭62-30768

⑤ Int.Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

④ 公開 昭和62年(1987)2月9日

C 07 D 233/84  
// A 61 K 31/415

AGZ

7133-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

⑬ 発明の名称 イミダゾール誘導体

⑭ 特 願 昭60-170087

⑮ 出 願 昭60(1985)8月1日

⑯ 発 明 者 稲 山 誠 一 狛江市猪方3丁目16番9号  
 ⑯ 発 明 者 母 里 知 之 横浜市保土ヶ谷区狩場町164-33  
 ⑯ 発 明 者 田 名 見 亨 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内  
 ⑯ 発 明 者 天 野 武 宏 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内  
 ⑯ 発 明 者 曾 田 馨 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内  
 ⑰ 出 願 人 大正製薬株式会社 東京都豊島区高田3丁目24番1号  
 ⑱ 代 理 人 弁理士 北川 富造

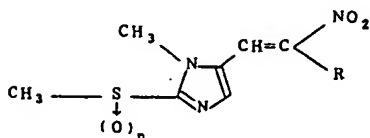
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

イミダゾール誘導体

## 2. 特許請求の範囲

## (1) 一般式



(式中、Rは水素原子、ハロゲン原子、または炭素数が1から3のアルキル基を示し、nは0、1または2を示す。)で表わされる化合物。

## 3. 発明の詳細な説明

## 産業上の利用分野

本発明は、新規なイミダゾール誘導体、更に詳細には癌の放射線治療において、放射線増感作用を有する新規なビニルイミダゾール誘導体に関する。

## 従来技術

腫瘍中には放射線感受性の低い低酸素性の腫瘍細胞が存在し、この細胞に如何に対処するかは放射線治療上の大きな問題の一つとなっている。

イミダゾール誘導体は、抗寄生虫剤および抗菌剤などに広く用いられているが、癌の放射線治療効果を高める放射線増感剤としても1-(2-ニトロ-1-イミダゾリル)-3-メトキシ-2-プロパノール(ミソニダゾール)など、いくつか知られている。

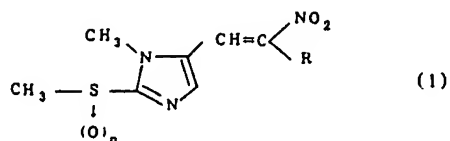
## 発明が解決しようとする問題点

従来の放射線増感剤は、薬効、毒性いずれの点においても未だ十分とはいえず、ミソニダゾールにおいても、放射線単独照射の場合に比べ1.5~2.3倍も増感されるものの、人に用いた場合、ある量を越えると末梢神経系に対して毒性を示すなど、使用量に限界がある。現在は毒性が少なく、増感作用がより大きい新しい放射線増感剤が望まれている。

## 問題点を解決するための手段

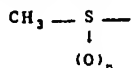
本発明者は、イミダゾール環の2位炭素にメチルチオ基、メチルスルフィニル基またはメチルスルホニル基を導入し、5位炭素に電子吸引性ビニル基を導入することによりミソニダゾールより活性の高い新規なビニルイミダゾール誘導体が得られることを見出して本発明を完成した。

本発明は、一般式(1)、



(式中、Rは水素原子、ハロゲン原子、または炭素数が1から3のアルキル基を示し、nは0、1または2を示す。)で表わされるビニルイミダゾール誘導体(以下、本発明化合物と称する)に関する。

本発明化合物において、式、



反応溶媒、触媒等の反応条件は、一般的なクネーベナーゲル反応の条件が適応できる

(G. Jones, Organic Reaction, 15, 204 (1967) W. Lehnert, Tetrahedron Letters, 1970, 4723)。

アルデヒド化合物は公知の5-メトキシカルボニル-1-メチル-2-メチルチオイミダゾールを水素化リチウムアルミニウムなどの金属水素化合物で還元して5-ヒドロキシメチル-1-メチル-2-メチルチオイミダゾールとし、次いで二酸化マンガンを等で酸化することにより得られる。

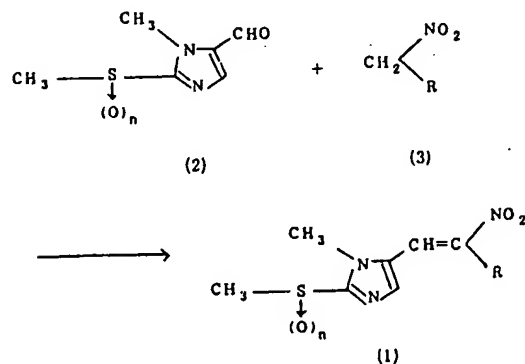
2位炭素の置換基がメチルスルフィニル基であるアルデヒド化合物は、メチルチオ基をメタ過ヨウ素酸ナトリウム等で酸化することにより、また、2位炭素の置換基がメチルスルホニル基であるアルデヒド化合物は、メチルスルフィニル基をメタ過ヨウ素酸ナトリウムまたはメタクロル過安息香酸などで酸化することにより製造することができる。

一方、本発明化合物においてn=1またはn=2の化合物はそれぞれ、n=0またはn=1の化

で示される基とは、メチルチオ基(n=0)、メチルスルフィニル基(n=1)またはメチルスルホニル基(n=2)である。

本発明化合物は、下記の反応式Iの如く、式(2)で示される新規なアルデヒド化合物(以下、アルデヒド化合物と称する)と式(3)で示される公知のニトロアルカン化合物または、ニトロハロアルカン化合物(ハロゲンとしては、塩素、臭素である。)とのクネーベナーゲル反応により製造される(式中、Rおよびnは前記と同意義)。

反応式 I



合物を上記と同様に酸化して得ることもできる。

本発明におけるニトロアルカン化合物としては、例えばニトロメタン、ニトロエタン、1-ニトロブタン、1-ニトロブタン、などが挙げられ、ニトロハロアルカン化合物としては、プロモニトロメタンが挙げられる。

#### 発明の効果

本発明に係るイミダゾール誘導体は、強い放射線増感作用を有し、癌の放射線治療の効果を高めるものとして有用である。

#### 実施例

次に、本発明を参考例、実施例および試験例により更に詳細に説明する。

#### 参考例 1

5-ヒドロキシメチル-1-メチル-2-メチルチオイミダゾールの製造

5-メトキシカルボニル-1-メチル-2-メチルチオイミダゾール 10.39 g (55.9 mmol)のエーテル溶液 200 mlに水素化リチウムアルミニウム 1.06 g (28 mmol)を室温で4回加え、

20分間攪拌した。反応液をロッセル塩の50%水溶液2Lに加え、酢酸エチルで抽出して得られた粗生成物をエーテル-石油エーテルより再結晶し、無色針状品8.16g(収率92.4%)を得た。

m.p. 85 - 86°C

#### 参考例2

5-ホルミル-1-メチル-2-メチルチオイミダゾールの製造

5-ヒドロキシメチル-1-メチル-2-メチルチオイミダゾール 7.87g(49.8mmol)、クロロホルム300mlおよび二酸化マンガン53g(727mmol)の混合物を還流下で15分間加熱した。冷却後、二酸化マンガンを濾去し、クロロホルムを減圧留去して得られた粗生成物をエーテル-石油エーテルより再結晶し、無色針状品7.48g(収率98.3%)を得た。m.p. 63 - 64°C

#### 参考例3

5-ホルミル-1-メチル-2-メチルスルフィニルイミダゾールの製造

5-ホルミル-1-メチル-2-メチルチオイミダゾール7.48g(47.9mmol)、水60mlおよび

0.5 M濃度のメタ過ヨウ素酸ナトリウム水溶液95.8ml(47.9mmol)の混合物を室温で23.5時間反応させた。水を減圧留去後、結晶を塩化メチレンで洗い、塩化メチレンを減圧留去して得た粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル170g、ベンゼン:アセトン=97:3)により精製、エーテル-石油エーテルより再結晶し、無色針状品7.96g(収率98.6%)を得た。

m.p. 74 ~ 75.5°C

#### 参考例4

5-ホルミル-1-メチル-2-メチルスルホニルイミダゾールの製造

5-ホルミル-1-メチル-2-メチルスルフィニルイミダゾール3.44g(20mmol)、水10mlおよび0.5 M濃度のメタ過ヨウ素酸ナトリウム水溶液80ml(40mmol)の混合物を還流下で10時間加熱した。冷却後、参考例3と同様に処理して、無色針状品3.30g(収率87.8%)を得た。

m.p. 119.5 ~ 121 °C

#### 実施例1

(1-メチル-2-メチルチオ-5-イミダゾリル)メチリデンニトロメタンの製造

5-ホルミル-1-メチル-2-メチルチオイミダゾール780mg(5.0mmol)、酢酸アンモニウム385mg(5.0mmol)およびニトロメタン6mlの混合物を還流下で1時間加熱した。冷却後、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル50g、ベンゼン:アセトン=99:1)により精製、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し、橙赤色針状品771mg(収率77.5%)を得た。

m.p. 127.5 ~ 129.5 °C

#### 実施例2

(1-メチル-2-メチルスルフィニル-5-イミダゾリル)メチリデンニトロメタンの製造

(1-メチル-2-メチルチオ-5-イミダゾリル)メチリデンニトロメタン770mg(3.87mmol)、メタノール20mlおよびメタ過ヨウ素酸ナトリウムの0.5 M濃度水溶液7.74ml(3.87mmol)の混合物を室温で3日間反応させた。溶液を減圧

留去後、結晶を塩化メチレンで洗い、塩化メチレンを減圧留去して得た粗生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル30g、ベンゼン:アセトン=95:5)により精製し、酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して、黄色針状品445mg(収率53.5%)を得た。

m.p. 124 ~ 126 °C

#### 実施例3

(1-メチル-2-メチルスルホニル-5-イミダゾリル)メチリデンニトロメタンの製造

5-ホルミル-1-メチル-2-メチルチオイミダゾールの代りに5-ホルミル-1-メチル-2-メチルスルホニルイミダゾールを用い、実施例1と同様に処理して目的物を得た。

淡黄色針状品(酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)

m.p. 140 ~ 142 °C, 収率10.0%

ニトロメタンの代りに、ニトロエタン、1-ニトロプロパノン、1-ニトロブタンまたはプロモニ

トロメタンを用い、実施例1、実施例2、または実施例3と同様に処理して以下の化合物を得た。

#### 実施例4

1-(1-メチル-2-メチルチオ-5-イミダゾリル)メチリデン-1-ニトロエタン 橙赤色針状晶(酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)

m.p. 161 ~ 163 °C, 収率83.8%

#### 実施例5

1-(1-メチル-2-メチルスルフィニル-5-イミダゾリル)メチリデン-1-ニトロエタン

黄色針状晶(酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)

m.p. 147.5 ~ 149 °C, 収率82.5%

#### 実施例6

1-(1-メチル-2-メチルスルホニル-5-イミダゾリル)メチリデン-1-ニトロエタン 淡黄色針状晶(酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)

m.p. 146 ~ 147 °C, 収率83.1%

#### 実施例10

1-(1-メチル-2-メチルチオ-5-イミダゾリル)メチリデン-1-ニトロブタン

橙色プリズム晶(酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)

m.p. 103.5 ~ 105 °C, 収率73.0%

#### 実施例11

1-(1-メチル-2-メチルスルフィニル-5-イミダゾリル)メチリデン-1-ニトロブタン

淡黄色油状物, 収率79.8%

NMR(CDC<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ ppm

1.07(t, J=7Hz, 3H) 1.40 ~ 2.03(m, 2H)

2.87(t, J=7Hz, 2H) 3.17(s, 3H)

4.00(s, 3H) 7.43(s, 1H)

7.80(s, 1H)

#### 実施例12

1-(1-メチル-2-メチルスルホニル-5-イミダゾリル)メチリデン-1-ニトロブタン

#### 実施例7

1-(1-メチル-2-メチルチオ-5-イミダゾリル)メチリデン-1-ニトロプロパン

黄色針状晶(酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)

m.p. 110 ~ 111 °C, 収率79.5%

#### 実施例8

1-(1-メチル-2-メチルスルフィニル-5-イミダゾリル)メチリデン-1-ニトロプロパン

淡黄色プリズム晶(酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)

m.p. 141.5 ~ 143 °C, 収率80.7%

#### 実施例9

1-(1-メチル-2-メチルスルホニル-5-イミダゾリル)メチリデン-1-ニトロプロパン

淡黄色針状晶(酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)

m.p. 155 ~ 156 °C, 収率71.0%

淡黄色針状晶(酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)

m.p. 123 ~ 124.5 °C, 収率52.9%

#### 実施例13

1-ブロモ-(1-メチル-2-メチルチオ-5-イミダゾリル)メチリデンニトロメタン

橙赤色針状晶(酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)

m.p. 175 ~ 176.5 °C, 収率28.1%

#### 実施例14

1-ブロモ-(1-メチル-2-メチルスルフィニル-5-イミダゾリル)メチリデンニトロメタン

黄色針状晶(酢酸エチル-ヘキサンより再結晶)

m.p. 133.5 ~ 135 °C, 収率10.5%

#### 実施例15

1-ブロモ-(1-メチル-2-メチルスルホニル-5-イミダゾリル)メチリデンニトロメタン

淡黄色針状晶(酢酸エチル-ヘキサンより再結品)

m.p. 173 ~ 174 °C, 収率 21.3%

## 試 験 例

### (a) 実験方法

(Chieko Murayama et al., Int. J. Radiat. Bio., 44(5), 497 ~ 503, (1983)) の方法に従った。

#### (1) 細 胞

37 °C の炭酸ガスインキュベーター中、10 % ウシ胎仔血清添加イーグル最小必須培地(MEM) にて指数増殖期にあるチャイニーズハムスター V79 細胞を  $4 \times 10^5$  個/皿として用いた。

#### (2) 被検薬物液

最終濃度が 0.5 % になる量のジメチルスルフォキシドに溶かし、次いで MEM を加え希望する濃度の溶液とした。

#### (3) 照射実験

(1) に述べた細胞懸濁液 0.5 皿に等量の被検

薬物液を加え、95 % 酸素ガスと 5 % 炭酸ガスからなる混合ガスを室温で 1 時間にわたって容器中に吹き込み低酸素状態とした。これに  $^{60}\text{Co}$  照射装置 (Theratron 780 ; 線量率約 1.5 Gy/min) を用いて室温にて  $\gamma$  線を 2.0 Gy 照射した。その後細胞を遠心分離し、再懸濁し、種々の濃度に希釈後、10 % ウシ胎仔血清と 5 % ウシ新生仔血清添加 MEM 7 皿を含むシャーレにて 37 °C で 5 ~ 6 日間炭酸ガスインキュベーターにてインキュベートし、形成したコロニーをメタノール固定、ギムザ染色後、肉眼にて計数し、生存細胞数とした。

#### (b) 結 果

図 1 および図 2 に結果を示した。各濃度に対する生存細胞数が少ない程放射線増感作用が強いことを表わす。

本発明化合物は、対照薬として用いたミソニダゾールより強い効果が認められた。

#### 4. 図面の簡単な説明

図 1 は、対照薬ミソニダゾールを用いた場合の細胞生存率を示す。

図 2 は、本発明化合物を用いた場合の細胞生存率を示し、A、B および C は、それぞれ実施例 1、実施例 5 および実施例 6 で得られた本発明化合物を示す。

特 許 出 願 人    大 正 製 薬 株 式 会 社  
代 理 人    弁 理 士    北    川    富    造

